

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иневика 5 mg филмирани таблетки
Inevica 5 mg film-coated tablets

Иневика 7,5 mg филмирани таблетки
Inevica 7,5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20170224-5
Разрешение № BG/KA/KP-59873-7
Одобрение № 16-08-2022
BG/MMP-599137/17-08-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иневика 5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (ivabradine) (като хидрохлорид)

Помощно вещество с известно действие: 53,65 mg лактоза монохидрат

Иневика 7,5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (ivabradine) (като хидрохлорид)

Помощно вещество с известно действие: 80,48 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Иневика 5 mg: Бяла или почти бяла, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, маркирана с "A274" от едната страна и с делителна черта от другата страна, с размери на таблетката 8,2 x 4,1 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Иневика 7,5 mg: Бяла или почти бяла, триъгълна, двойноизпъкнала филмирана таблетка маркирана с "A267" от едната страна, с размери на таблетката 7,5 x 7,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Ивабрадин е показан за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия при възрастни с исхемична болест на сърцето с нормален синусов ритъм и сърдечна честота ≥ 70 удара в минута. Ивабрадин е показан:

- при възрастни, които имат непоносимост или противопоказание за употреба на бета-блокери;
- или в комбинация с бета-блокери при пациенти, които не се повлияват от оптимална доза бета-блокер.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност (CH)

Ивабрадин е показан при хронична сърдечна недостатъчност клас II до IV по NYHA със систолна дисфункция, при възрастни пациенти в синусов ритъм, при които сърдечната честота е ≥ 75 удара в минута в комбинация със стандартна терапия, включваща лечение с бета-блокер или когато лечението с бета-блокер е противопоказано или не се понася (вж. точка 5.1).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Препоръчва се решението за започване на лечение или за титриране на дозата да се извърши при наличието на поредица от измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване.

При пациенти под 75 години началната доза на ивабрадин не трябва да превишава 5 mg два пъти дневно. След три до четири седмици лечение, ако пациентът все още има симптоми, ако началната доза се понася добре и ако сърдечната честота в покой остава над 60 удара в минута при пациенти, които приемат 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно, дозата може да се повиши до следващата по-висока доза. Поддържащата доза не трябва да надвишава 7,5 mg два пъти дневно.

Ако симптомите на стенокардия не се подобрят до 3 месеца от началото на лечението, лечението с ивабрадин трябва да се прекрати.

В допълнение, прекратяване на лечението трябва да се обмисли в случай, че има само ограничен симптоматичен отговор и когато няма клинично значимо намаляване на сърдечната честота в покой в рамките на три месеца.

Ако по време на лечението, сърдечната честота в покой спадне под 50 удара в минута (удара/min) или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като световъртеж, умора или хипотония, дозата трябва да се понижи постепенно, включително и най-ниската допустима доза от 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). След понижаване на дозата, сърдечната честота трябва да се проследява (вж. точка 4.4). Лечението трябва да се прекрати, ако сърдечната честота остане под 50 удара/min или симптомите на брадикардия персистират въпреки понижаването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Лечението трябва да се започне само при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност.

Препоръчително е лекуващия лекар да има опит в лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

Обичайната препоръчителна начална доза на ивабрадин е 5 mg два пъти дневно. След лечение в продължение на две седмици, дозата може да се повиши до 7,5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота в покой е постоянно над 60 удара в минута или да се понижи до 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно), ако сърдечната честота е постоянно под 50 удара в минута или в случай, че се появят симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 удара в минута, трябва да се поддържа дозата от 5 mg два пъти дневно.

При пациенти, които приемат 7,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно, ако по време на лечението, сърдечната честота е постоянно под 50 удара в минута при покой или ако пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, дозата трябва да се понижи постепенно до следващата по-ниска доза. При пациенти, които приемат 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота е постоянно над 60 удара в минута при покой, дозата може да се повиши постепенно до следващата по-висока доза.

Лечението трябва да се прекрати, ако сърдечната честота остава под 50 удара в минута или симптомите на брадикардия персистират (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти на възраст 75 или повече години, трябва да се предвиди по-ниска начална доза (2,5 mg два пъти дневно, т.е. половин таблетка от 5 mg два пъти дневно) преди възходящо титриране, ако е необходимо.



Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс над 15 ml/min (вж. точка 5.2).

Липсват данни при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min. Следователно, при тази популация ивабрадин трябва да се употребява с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане не се изисква корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при употреба на ивабрадин при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ивабрадин е противопоказан за употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е изследван при тази популация и се очаква силно нарастване на системната експозиция (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивабрадин при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните към момента данни за лечение на хронична сърдечна недостатъчност са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени. Липсват данни за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат перорално два пъти дневно, т.е. веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1);
- Сърдечна честота в покой под 70 удара/min преди лечението;
- Кардиогенен шок;
- Остър миокарден инфаркт;
- Тежка хипотония (<90/50 mm Hg);
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Синдром на болния синусов възел;
- Синоатриален блок;
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност;
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечна честота, която зависи единствено от пейсмейкъра);
- Нестабилна стенокардия;
- AV блок III степен;
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (кетоконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2);
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени инхибитори на CYP3A4, и които имат понижаващи сърдечната честота свойства (вж. точка 4.5);
- Бременност, кърмене и жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма благоприятно повлияване на клиничния изход при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия

Ивабрадин е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като ивабрадин не повлиява благоприятно клиничния изход на сърдечносъдовите параметри, напр. инфаркт на миокарда или сърдечносъдова смъртност (вж. точка 5.1).



Измерване на сърдечната честота

При положение, че сърдечната честота може да варира значително във времето, когато се определя сърдечната честота в покой преди началото на лечението с ивабрадин и при пациенти на лечение с ивабрадин, при които се обмисля титриране на дозата, трябва да се обмислят поредица измервания на сърдечната честота, да се направи ЕКГ или да се извърши амбулаторно 24-часово проследяване. Това се отнася и за пациенти с ниска сърдечна честота, по-специално когато сърдечната честота спадне под 50 удара/min, или след понижаване на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечни аритмии

Ивабрадин не е ефективен при лечението или превенцията на сърдечни аритмии и вероятно губи ефикасността си при настъпване на тахиаритмия (напр. камерна или надкамерна тахикардия). Следователно, ивабрадин не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или други сърдечни аритмии, които пречат на функцията на синусовия възел. При пациенти, лекувани с ивабрадин, се повишава рискът от поява на предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдно мъждене настъпва по-често при пациенти, които същевременно използват амиодарон или мощни антиаритмични средства клас I. Препоръчва се редовно клинично проследяване на пациенти, които се лекуват с ивабрадин за поява на предсърдно мъждене (постоянно или пароксизмално), което трябва да включва и мониториране на ЕКГ, ако е клинично показано (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на предсърдно мъждене и да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако такива се появят. Ако по време на лечението настъпи предсърдно мъждене, трябва да се обсъди внимателно съотношението полза/риск от продължаване на лечението с ивабрадин. Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност, с дефекти на интравентрикуларната проводимост (ляв и десен бедрен блок) и камерна дисинхрония трябва да се наблюдават внимателно.

Употреба при пациенти с AV блок II степен

Ивабрадин не се препоръчва при пациенти с AV блок II степен.

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Лечение с ивабрадин не трябва да се започва при пациенти със сърдечна честота под 70 удара/min (bpm), измерена в покой преди лечението (вж. точка 4.3). Ако по време на лечението сърдечната честота в покой спада постоянно под 50 удара/min или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония, дозата трябва да се понижи постепенно или лечението трябва да се прекрати, ако сърдечната честота е постоянно под 50 удара/min или симптомите на брадикардия персистират (вж. точка 4.2).

Комбинация с калциеви антагонисти

Едновременната употреба на ивабрадин с калциеви антагонисти, като верапамил или дилтиазем, които понижават сърдечната честота е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Досега не са повдигани въпроси относно безопасността на комбиниране на ивабрадин с нитрати и дихидропиридинови калциеви антагонисти, като амлодипин. Не е установена допълнителна ефикасност на ивабрадин в комбинация с дихидропиридинови калциеви антагонисти (вж. точка 5.1).



Хронична сърдечна недостатъчност

Преди да се предприеме лечение с ивабрадин сърдечната недостатъчност трябва да бъде стабилизирана. Ивабрадин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност клас IV по функционалната класификация NYHA, поради ограничените данни за тази популация.

Инсулт

Употребата на ивабрадин не се препоръчва непосредствено след инсулт, поради липса на данни при такива случаи.

Зрителна функция

Ивабрадин повлиява функцията на ретината. Няма доказателства за токсичен ефект върху ретината след продължително лечение с ивабрадин (вж. точка 5.1). При неочаквано влошаване на зрителната функция трябва да се обсъди прекъсване на лечението с ивабрадин. При пациенти с пигментозен ретинит е необходимо повишено внимание.

Пациенти с хипотония

При пациенти с лека до умерена хипотония данните са ограничени, поради което ивабрадин трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. Ивабрадин е прогнатовоказан при пациенти с тежка хипотония (кръвно налягане <90/50 mmHg) (вж. точка 4.3).

Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

Липсват доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм, когато при пациенти, лекувани с ивабрадин, се предприеме фармакологична кардиоверсия. Все пак, при липсата на достатъчно данни, трябва да се обмисли кардиоверсия с прав ток, която не е спешна, 24 часа след последния прием на ивабрадин.

Употреба при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал или лекувани с лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Употребата на ивабрадин при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал или лекувани с лекарствени продукти, които удължават QT интервала трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията е наложителна е необходимо внимателно проследяване на сърдечната дейност.

Намаляването на сърдечния ритъм, причинено от ивабрадин, може да усилва удължаването на QT интервала, което може да доведе до тежки аритмии, по-специално *Torsade de pointes*.

Пациенти с хипертония, при които се налага модификация на антихипертензивната терапия

Когато се извършват промени в лечението при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане трябва да се мониторира на подходящи интервали (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

- Сърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT (напр. хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);
- Несърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT (напр. пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлокин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, еритромицин интравенозно).

Едновременната употреба на сърдечносъдови и несърдечносъдови лекарствени продукти, които удължават QT интервала, заедно с ивабрадин трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT може да екзацерира при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

Калий-изчерпващи диуретици (тиазидни и бримкови диуретици)

Хипокалиемията може да увеличи риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да предизвика брадикардия, крайната комбинация от хипокалиемия и брадикардия е предразполагащ фактор за появата на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT интервал, независимо дали е вроден или предизвикан от активно вещество.

Фармакокинетични взаимодействия

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром. Доказано е, че ивабрадин не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други субстрати на CYP3A4 (леки, умерени и силни инхибитори). Може да се очаква инхибиторите и индукторите на CYP3A4 да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват неговия метаболизъм и фармакокинетика до клинично значима степен. При проучвания на взаимодействия е установено, че CYP3A4 инхибиторите повишават плазмените концентрации на ивабрадин, докато индукторите ги понижават. Повишените плазмени концентрации на ивабрадин може да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вж. точка 4.4).

Противопоказание за едновременна употреба

Мощни CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4, като азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (klarитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), инхибитори на HIV протеазата (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон е противопоказана (вж. точка 4.3). Мощните CYP3A4 инхибитори кетоназол (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно) повишават средната плазмена експозиция на ивабрадин от 7 до 8 пъти.

Умерени CYP3A4 инхибитори

Изпитвания за специфично взаимодействие при здрави доброволци и пациенти са показали, че комбинацията от ивабрадин и средствата, като дилтиазем или верапамил, които забавят сърдечната честота, води до нарастване на експозицията на ивабрадин (увеличаване на AUC 2 до 3 пъти) и допълнително забавяне на сърдечната дейност с 5 удара/min. Едновременната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба, която не се препоръчва

Експозицията на ивабрадин нараства двукратно след едновременно приложение с оранжово-червен грейпфрут. Следователно приемът на сок от грейпфрут трябва да се избягва.



Едновременна употреба с повишено внимание

Умерени СУР3А4 инхибитори

Едновременната употреба на ивабрадин с други умерени СУР3А4 инхибитори (напр. флуконазол) може да се обсъжда, при начална доза 2,5 mg два пъти дневно и ако сърдечната честота в покой е над 70 удара/min, с проследяване на сърдечната честота.

СУР3А4 индуктори

СУР3А4 индуктори: индукторите на СУР3А4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) могат да понижат експозицията и действието на ивабрадин. При едновременната употреба на СУР3А4 индуктори може да се наложи корекция на дозата на ивабрадин. Доказано е, че комбинацията от 10 mg ивабрадин два пъти дневно с жълт кантарион намалява АUC на ивабрадин наполовина. По време на лечение с ивабрадин приемът на жълт кантарион трябва да се ограничи.

Едновременна употреба с други средства

При проучвания за специфични взаимодействия не е наблюдаван значим ефект на следните лекарствени продукти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ивабрадин: инхибитори на протонната помпа (омепразол, лансопразол), силденафил, инхибитори на HMG CoA редуктазата (симвастатин), дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Освен това, не е настъпил клинично значим ефект на ивабрадин върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, лацидипин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин и върху фармакодинамиката на аспирин.

В пилотни клинични изпитвания фаза III следните лекарствени продукти са били комбинирани рутинно с ивабрадин, без данни за проблеми свързани с лекарствената безопасност: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни блокери, бета-блокери, диуретици, антагонисти на алдостерона, кратко- и дългодействащи нитрати, инхибитори на HMG CoA редуктазата, фибрати, инхибитори на протонната помпа, перорални противодиабетни средства, аспирин и други антиагреганти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на ивабрадин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Тези проучвания са показали ембриотоксичен и тератогенен ефект (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че ивабрадин се екскретира в кърмата. Поради това ивабрадин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Жени, които се нуждаят от лечение с ивабрадин, трябва да спрат кърменето и да избягат друг начин за хранене на тяхното дете.



Фертилитет

Проучванията при плъхове не са показали ефект върху фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ивабрадин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за работа с машини. При здрави доброволци е проведено специфично проучване за оценка на възможното влияние на ивабрадин върху способността за шофиране, в което не се наблюдава нарушения на способността за шофиране. Обаче, при постмаркетинговия опит, са съобщени случаи на нарушена способност за шофиране, в резултат на зрителни симптоми. Ивабрадин може да предизвика преходни светлинни феномени, състоящи се главно от фосфени (вж. точка 4.8). Възможната поява на такива светлинни феномени трябва да се има предвид при шофиране или работа с машини в ситуации, при които може да настъпи внезапна промяна на интензитета на светлината, особено при нощно шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции с ивабрадин са светлинни феномени (фосфени) (14,5%) и брадикардия (3,3%). Те са дозозависими и са свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции или събития са съобщавани по време на клинични изпитвания и са класифицирани, като е използвана следната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни класове	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие (обикновено през първия месец от лечението) Замаяност, вероятно свързана с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Нарушения на очите	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено зрение
	Нечести*	Диплопия Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия
		AV блок I степен (удължен PQ интервал на ЕКГ)
		Камерни екстрасистоли
		Предсърдно мъждене



	Нечести	Палпитации, надкамерни екстрасистоли, удължен QT интервал на ЕКГ
	Много редки	AV блок 2 ^{ра} степен, AV блок 3 ^{та} степен
		Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	Чести	Неконтролирано кръвно налягане
	Нечести*	Хипотония, вероятно свързана с брадикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
		Запек
		Диария
		Коремна болка*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиоедем
		Обрив
	Редки*	Еритема
		Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, свързана вероятно с брадикардия
		Умора, свързана вероятно с брадикардия
	Редки*	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия

* Честота на нежелани събития от спонтанни доклади, изчислена при клиничните изпитвания

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Светлинни феномени (фосфени) са били съобщени от 14,5% от пациентите, които се описват като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените могат също да се опишат като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или множество изображения (ретинална персистенция). Появата на фосфени става обикновено в първите два месеца от лечението, след което те могат да се явяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени отзвучават по време на или след прекратяване на лечението, в по-голямата си част (77,5%) по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили лечението във връзка с фосфени.

Брадикардия е била съобщена от 3,3% от пациентите особено през първите 2 до 3 месеца от започване на лечението. 0,5% от пациентите са получили изразена брадикардия с 40 или по-малко удара/min.

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е наблюдавано при 5,3% от пациентите, приемащи ивабрадин в сравнение с 3,8% в групата на плацебо. В сборни анализи на всички двойнослепи контролирани клинични проучвания фаза II/III с продължителност не по-малко от



3 месеца, включващи повече от 40 000 пациенти, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% при пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с 4,08% при контролите, съответстващи на коефициент на риск 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

При проучването SHIFT, повече пациенти са получили хипертензивни кризи по време на лечението с ивабрадин (7,1%), в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (6,1%). Тези кризи са наблюдавани по-често веднага след модификация на антихипертензивната терапия, били са преходни и не са засегнали лечебния ефект на ивабрадин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до тежка и продължителна брадикардия (вж. точка 4.8)

Лечение

Тежката брадикардия трябва да се лекува симптоматично в специализирани условия. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да се обсъди симптоматично лечение, включващо интравенозно приложение бета-стимулиращи лекарствени продукти, като изопреналин. При нужда може да се предприеме временна сърдечна електростимулация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни продукти, АТС код: C01EB17.

Механизъм на действие

Ивабрадин е средство единствено за понижаване на сърдечната честота, действащо чрез селективна и специфична инхибиция на електрическия I_f поток на сърдечния пейсмеър, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота. Сърдечните ефекти са специфични за синусовия възел, без ефект върху интраатриалното, атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време, нито върху миокардния контрактилитет или камерната реполяризация.

Ивабрадин може да взаимодейства и с електрическия I_h поток в ретината, който е много сходен със сърдечния I_f . Той участва в темпоралната резолюция на зрителната система чрез скъсяване на ретиналния отговор към ярки светлинни стимули. При провокиращи обстоятелства (напр. бързи промени в яркостта) частичната инхибиция на I_h от ивабрадин засилва светлинните феномени, които понякога могат да се усетят от пациентите. Светлинните феномени (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вж. точка 4.8).



Фармакодинамични ефекти

Основното фармакодинамично свойство на ивабрадин при човека е специфично дозозависимо понижаване на сърдечната честота. Анализът на понижаването на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който отговаря на намален риск от тежка брадикардия под 40 удара/min (вж. точка 4.8).

При обичайните препоръчителни дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара/min в покой и при физическо усилие. Това води до намаляване на сърдечната дейност и на консумацията на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява интракардиалната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- в клинични електрофизиологични проучвания ивабрадин не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време или коригираните QT интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна изтласкваща фракция [Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF] между 30 и 45%) ивабрадин не е имал неблагоприятен ефект върху LVEF.

Клинична ефикасност и безопасност

Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин са проучени в пет двойно-слепи рандомизирани проучвания (три срещу плацебо и по едно срещу атенолол и амлодипин). Тези проучвания са включвали общо 4 111 пациенти с хронична стабилна стенокардия, от които 2 617 са приемали ивабрадин.

Доказано е, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно е ефективен при изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Ефикасността е потвърдена със 7,5 mg два пъти дневно. По-специално допълнителната полза от дози над 5 mg два пъти дневно е установена в контролирано проучване спрямо референта атенолол: общата продължителност на физическото натоварване в момента на минимална плазмена концентрация се повишава с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и допълнително се подобрява с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. В това проучване се потвърждава антиангинозната и антиишемична полза от ивабрадин при пациенти на 65 или повече години. Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно върху параметрите на теста с натоварване (обща продължителност на натоварването, време до достигане ограничаване на стенокардията, време до начало на стенокардия и време до достигане на ST депресия от 1 mm) е потвърдена в проучвания и е свързана с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%. При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова ефикасност.

В рандомизирано, плацебо контролирано проучване с 889 пациенти, ивабрадин, добавен към 50 mg атенолол еднократно дневно, показва допълнителна ефикасност върху всички параметри на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване със 725 пациенти ивабрадин не показва по-голяма ефикасност след добавянето му към 10 mg амлодипин веднъж дневно при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием), като по-голяма ефикасност се наблюдава при максимална плазмена концентрация (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1 277 пациенти, ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, показва статистически значима допълнителна ефикасност по отношение на отговора към лечението (дефиниран като намаление с най-малко 3 ангинозни пристъпа за седмица или увеличение на времето до ST депресия от 1 mm с най-малко 60 s по време на стрес-теста с бягаща пътека) при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием на ивабрадин) след 6-седмичен период на лечение (OR = 1,3; 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012).



Ивабрадин не е показал допълнителна ефикасност върху вторичните крайни точки на параметрите на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност, въпреки че е показал допълнителна ефикасност при максимума (3-4 часа след перорален прием).

Ефикасността на ивабрадин се запазва напълно през целия 3- или 4-месечен период на лечение при проучванията за ефикасност. Липсват данни за фармакологичен толеранс (загуба на ефективност), възникнал по време на лечение, както и за ребаунд ефект след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиишемични ефекти на ивабрадин се свързват с дозозависимо понижаване на сърдечната честота и със значимо намаление на производението на честота и налягане (сърдечна честота x систолно кръвно налягане) в покой и по време на натоварване. Ефектите върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление са незначителни и нямат клинично значение.

Трайно понижаване на сърдечната честота е демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин минимум една година ($n=713$). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

Антиангинозната и антиишемична ефикасност на ивабрадин се запазва при пациенти с диабет ($n=457$) с профил на безопасност, сравним с този в общата популация.

Масшабно проучване по отношение на изхода, BEAUTIFUL, е проведено при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция ($LVEF < 40\%$) на фона на оптимално основно лечение, като 86,9% от пациентите са приемали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация поради нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлика в процента при първичния комбиниран краен резултат в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин: плацебо 1,00, $p=0,945$).

При *post-hoc* подгрупата пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията ($n=1507$) не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% срещу плацебо 15,5%, $p=0,05$).

Проведено е мащабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19 102 пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност ($LVEF > 40\%$) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е терапевтична схема с по-висока от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е ≥ 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,08, $p=0,197$). Съобщена е брадикардия при 17,9% в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин (2,1% в плацебо групата). Верапамил, дилтиазем или мощни СYP 3A4 инхибитори са приемани от 7,1% от пациентите по време на проучването.

Малко статистически значимо увеличение на PCE е наблюдавано в предварително определена подгрупа от пациенти със стенокардия клас II по CCS или по-висок при включването ($n=12049$) (честота на поява 3,4% срещу 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p=0,018$), но не в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас $\geq I$ по CCS ($n=14286$) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11, $p=0,110$).

По-високата от одобрената доза, използвана в проучването, не обяснява напълно тези находки.

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано резултати изпитване, проведено при 6 505 възрастни пациенти със стабилна хронична застойна сърдечна недостатъчност (за ≥ 4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване ($LVEF \geq 35\%$) и сърдечна честота в покой ≥ 70 удара в минута.



Пациентите са приемали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), АСЕ инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин, 67% от пациентите са били лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е била 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между рамото на ивабрадин и на плацебо е 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на относителния риск с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечносъдова смъртност и хоспитализация, поради влошаване на сърдечната недостатъчност (коефициент на риска: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – $p < 0,0001$), установено до 3 месеца след започване на лечението. Редукцията на абсолютния риск е 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка са изведени главно чрез крайните точки при сърдечната недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (абсолютен риск намален с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (абсолютен риск намален с 1,1%).

Ефект от лечението върху първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и вторичните крайни точки

	Ивабрадин (N=3 241) n (%)	Плацебо (N=3 264) n (%)	Коефициент на риска [95% CI]	p- стойност
Първична съставна крайна точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Компоненти на съставната:				
- Сърдечносъдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Хоспитализация поради влошаване на сърдечна недостатъчност, СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Други вторични крайни точки:				
- Обща смъртност	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Смърт от сърдечна недостатъчност, СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Общ брой хоспитализации	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Хоспитализация поради	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Намаляването в първичната крайна цел е наблюдавано постоянно, независимо от пол, клас по NYHA, исхемична или неисхемична етиология на сърдечната недостатъчност и анамнеза за съпътстващ диабет или хипертония.

При подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута ($n=4 150$) е наблюдавано по-голямо намаляване на първичната съставна крайна точка от 24% (коефициент на риска: 0,76, 95% CI [0,68;0,85] – $p < 0,0001$) и на другите вторични крайни точки, включително обща смъртност (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) и сърдечносъдова смърт (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – $p=0,0166$). При тази подгрупа пациенти, профилът на безопасност на ивабрадин, съответства с този на общата популация.

Наблюдаван е значителен ефект върху първичната съставна крайна точка, при общата група пациенти, приемащи лечение с бета-блокери (коефициент на риска: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). При подгрупата пациенти, със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута и на препоръчителната таргетна доза на бета-блокери, не е наблюдавана статистически значима полза върху първичната съставна крайна точка (коефициент на риска: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]) и върху другите вторични крайни точки, включително хоспитализация поради влошаване на сърдечна недостатъчност, СН.



(коефициент на риска: 0,79, 95%CI [0,56;1,10]) или смърт от сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,69, 95%CI [0,31;1,53]).

Има значително подобрение на класа по NYHA, спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са имали подобрение, в сравнение със 776 (24%) от пациентите на плацебо ($p=0,001$).

Данните, събрани по време на специфични офталмологични проучвания при 97 пациенти в рандомизирано плацебо-контролирано проучване, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (напр. електроретинограма, статични и кинетични зрителни полета, цветно виждане, зрителна острота) при пациенти, лекувани с ивабрадин за хронична стабилна стенокардия в продължение на повече от 3 години, не показват ретинална токсичност.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване със 116 педиатрични пациенти (17 на възраст 6-12 месеца, 36 на възраст 1-3 години и 63 на възраст 3-18 години) с хронична сърдечна недостатъчност и дилатативна кардиомиопатия (ДКМ) на фона на оптимално основно лечение. 74 са получили ивабрадин (съотношение 2:1).

Началната доза е 0,02 mg/kg два пъти дневно във възрастовата подгрупа 6-12 месеца, 0,05 mg/kg, два пъти дневно при 1-3 години и 3-18 години <40 kg, и 2,5 mg два пъти дневно при 3-18 години и ≥ 40 kg. Дозата е адаптирана в зависимост от терапевтичния отговор с максимални дози от 0,2 mg/kg два пъти дневно, 0,3 mg/kg два пъти дневно и съответно 15 mg два пъти дневно. В това проучване ивабрадин е приложен или като перорална течна форма или под формата на таблетки два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е демонстрирана в открито рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е било постигнато намаляване на сърдечната честота с 20% без брадикардия спрямо 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (Odds Ratio: $E=17,24$, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Средните дози ивабрадин, които позволяват да се постигне намаляване на сърдечната честота с 20% са съответно $0,13 \pm 0,04$ mg/kg два пъти дневно, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg два пъти дневно и $4,1 \pm 2,2$ mg два пъти дневно във възрастовите подгрупи 1-3 години, 3-18 години и <40 kg, и 3-18 години и ≥ 40 kg.

Средната LVEF е нараснала от 31,8% до 45,3% на M012 в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо групата. Има подобрение в класа по NYHA при 37,7% от пациентите, приемащи ивабрадин, спрямо 25,0% в плацебо групата. Тези подобрения не са статистически значими.

Профилът на безопасност след 1 година, е бил подобен на този, описан при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Дългосрочните ефекти на ивабрадин върху растежа, пубертета и общото развитие, както и дългосрочната ефикасност на лечението с ивабрадин в детска възраст за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност не са проучвани.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ ивабрадин във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на стенокардия.



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ ивабрадин при деца на възраст от 0 до 6 месеца за лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

5.2 Фармакокинетични свойства

При физиологични условия ивабрадин се освобождава бързо от таблетките и има висока водоразтворимост (>10 mg/ml). Ивабрадин представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин е идентифициран като главен активен метаболит при човека.

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение ивабрадин се абсорбира бързо и почти напълно с достигане на максимална плазмена концентрация след около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40%, поради ефекта на първо преминаване в червата и черния дроб.

Храната забавя абсорбцията с приблизително 1 час и увеличава плазмената експозицията с 20 до 30%. Приемът на таблетката по време на хранене се препоръчва, за да се намали интраиндивидуалната вариабилност в експозицията (вж. точка 4.2).

Разпределение

Ивабрадин се свързва приблизително 70% с плазмените протеини и стационарният обем на разпределение при пациенти е близък до 100 l. Максималната плазмена концентрация след хронично приложение в препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV=29%). Средната стационарна плазмена концентрация е 10 ng/ml (CV=38%).

Биотрансформация

Ивабрадин се метаболизира екстензивно чрез черния дроб и червата само чрез оксидация само с цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Главният активен метаболит е N-дезметилираният дериват (S 18982) с експозиция около 40% от тази на изходното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит също включва CYP3A4. Ивабрадин има нисък афинитет към CYP3A4, не води до клинично значима индукция или инхибиция на CYP3A4 и, следователно, е малко вероятно да промени метаболизма или плазмената концентрация на субстратите на CYP3A4. Напротив, мощните инхибитори и индуктори могат значително да засегнат плазмените концентрации на ивабрадин (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот от 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот от 11 часа. Тоталният клирънс е почти 400 ml/min, а бъбречният клирънс е около 70 ml/min. Екскрецията на метаболитите се осъществява в сходна степен чрез изпражненията и урината. Около 4% от перорално приетата доза се екскретира в непроменен вид в урината.

Линейност/нелинейност

Кинетиката на ивабрадин има линеен характер при перорален диапазон на дозата от 0,5 – 24 mg.



Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и C_{max}) между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) или в преклонна възраст (≥ 75 години) и общата популация (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречната недостатъчност (креатининов клирънс от 15 до 60 ml/min) върху фармакокинетиката на ивабрадин е минимално във връзка с ниския принос на бъбречния клирънс (около 20%) към общата елиминация както на ивабрадин, така и на главния му метаболит S 18982 (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh скор до 7) AUC на несвързания ивабрадин и главния активен метаболит са били с около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална чернодробна функция. Данните са недостатъчни, за да се направят изводи при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.3).

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобен на фармакокинетиката, описана при възрастни, когато се прилага схема за титриране на дозата, базирана на възраст и тегло.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика(ФК/ФД)

Анализът на отношението ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява почти линейно с нарастване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 за дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни СУРЗА4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). Отношението ФК/ФД на ивабрадин при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 18 години с хронична сърдечна недостатъчност е подобно на ФК/ФД отношението при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата с експозиции, близки до терапевтичните дози е наблюдавана по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци.

При кучета, на които е даван ивабрадин (доза от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) за една година, са наблюдавани обратими промени на функцията на ретината, но те не са свързани с увреждане на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризационно-активирания I_h електрически поток в ретината, които са много сходни с I_f електрическият поток на сърдечния пейсмейкър.

Други дългосрочни проучвания при многократно приложение и проучвания за карциногенност не са довели до разкриване на клинично значими промени.



Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда от ивабрадин е проведена в съответствие с европейското ръководство за ERA.

Резултатите от тези проучвания подкрепят липсата на риск за околната среда от ивабрадин и ивабрадин не представлява заплаха за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Магнезиев стеарат (E470 B)

Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Малтодекстрин

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Филмово покритие:

Бял Орадгу II 85F18422, който съдържа:

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА-алуминий-РЕ-сушител/алуминий-РЕ блистерни опаковки. Сушителят е вграден в полиолефиновия уплътнителен слой. Многослойното фолио не позволява контакт между сушителя и таблетките. Блистерите са опаковани в картонени кутии, съдържащи: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 и 120 филмирани таблетки.

ОРА-алуминий-РЕ-сушител/алуминий-РЕ-календарни блистерни опаковки. Сушителят е вграден в полиолефиновия уплътнителен слой. Многослойното фолио не позволява контакт между сушителя и таблетките. Блистерите са опаковани в картонени кутии, съдържащи: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 и 120 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Иневика 5 mg филмирани таблетки - рег. № 20170224
Иневика 7,5 mg филмирани таблетки - рег. № 20170225

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.06.2017 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

